Münster 1936 No 114 Med DiS

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Eckstein

Beitrag zur Klinik der aregeneratorischen (aplastischen) Anämie im Säuglingsalter

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde eines doctor medicinae durch die Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster, in Gemeinschaft mit der Medizinischen Akademie in Düsseldorf

vorgelegt von

Karl Haurand

aus Essen

1935

Druck: Heinrich Pöppinghaus, o. H.-G., Bochum-Langendreer.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster.

gez.: Prof. Schmidt von Elmendorff,
Rektor der Medizinischen Akademie Düsseldorf.

gez.: Klinge,
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster.

gez.: Dr. Paffrath,
1. Berichterstatter.

gez.: Prof. Vogt,
2. Berichterstatter.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Das Krankheitsbild der sogenannten aplastischen Anämie wurde 1888 zum ersten Male von Ehrlich beschrieben.

Seit dieser Zeit sind im ganzen ungefähr 80 Fälle bekannt, die dieser seltenen Krankheit angehören. Im Kindesalter ist dieses Krankheitsbild jedoch besonders selten, denn es sind nur 7 Autoren, die sicher hierher gehörende Fälle gesehen und beschrieben haben: Muir, Babonneix und Tixier, Heubner, Benecke und Kleinschmidt, Birk, Ullrich und Hoenig.

Da fast jede Blutkrankheit mit einer für sie als typisch angesehenen Konstellation der Blutelemente heute ihr Ebenbild in einer nur „symptomatischen Reaktion" gefunden hat, so scheint es gewagt, eine auffallende Blutzusammensetzung als tragfähiges Fundament für eine Krankheit sui generis aufzustellen.

So bestehen auch in bezug auf Abgrenzung und Diagnose dieses Krankheitsbildes die verschiedenartigsten Anschauungen. Naegeli, Hirschfeld und auch Pappenheim sehen in der aplastischen oder der „aregeneratorischen" Anämie (Pappenheim) nur eine biologische Variante beliebiger sekundärer Anämien, bei denen das hämatopoetische System einer vermehrten Inanspruchnahme nicht gewachsen ist. Ihre Anschauung geht dahin, daß primär durch Blutungen oder durch ein hämotoxisches Gift die Erythrozytenreduktion zustande kommt, dann sekundär die fehlende Neubildung; diese „Asthenie" des Markes kann angeboren oder erworben sein. Frank hingegen rückt die Vernichtung des Markes (Panmyelophtise) als das Primäre ganz in den Vordergrund und setzt sich mit Entschiedenheit für eine selbstständige Stellung der von ihm als „Aleukia hämorrhagica" bezeichneten Krankheit ein. Es mag der Untergang des Markes gelegentlich mal durch Einwirkung von Benzol, Arsen oder Röntgenstrahlen zustande kommen, jedoch ist meist die Aetiologie der „Aleukie" in Dunkel gehüllt.

Nach ihm läßt sich die Myelopathie einer toxischen Schädigung durch beliebige septische Infektionen nicht zuschreiben, die zwar recht häufig mit der Krankheit verbunden, aber erst eine Folge des Granulocytenschwundes sind.

Von pädiatrischer Seite halten Opitz und Kleinschmidt eine gerade nicht seltene „idiopathische Form" der

aplastischen Anämie von entsprechenden symptomatischen Reaktionen abzugrenzen für berechtigt und notwendig. Andererseits wird der Gebrauch der Bezeichnung „aplastische Anämie“ und „Aleukia hämorrhagica“ als Synonyma der klinischen Verschiedenartigkeit hierher gehöriger Fälle nicht gerecht.

In neuester Zeit hat Ullrich zu diesen Fragen Stellung genommen. Zur Unterscheidung der beiden Pathogenesen wird man das Krankheitsbild mit einem „aregeneratorischen“ Blutbild, das durch eine erbkonstitutionelle Leistungsschwäche der blutbildenden Organe bedingt ist, als „aplastische Anämie“, dasjenige bei dem durch exogene Faktoren eine Brachlegung der Markfunktion zu stande kommt, als „Aleukia hämorrhagica“ bezeichnen.

Diese letztere Bezeichnung sollte nur als klinischer Krankheitsbegriff verwendet und nicht mit der nur histologisch zu erweisenden Panmyelophtise (Frank) verquickt werden.

Die reine Form der aplastischen Anämie macht durchaus den Eindruck einer Konstitutionskrankheit idiopathischen Ursprungs. Kleinschmidt verneint zwar die Bedeutung der Konstitution für die „idiopathische Form“ ausdrücklich, da er bei den von ihm beobachteten Kindern andere Konstitutionsanomalien vermißte; doch schließt diese Beobachtung keineswegs aus, daß eine isolierte Leistungsschwäche der blutbildenden Organe vorliegen kann.

Andererseits haben viele Autoren, u. a. Türk, oft Zeichen von hypoplastischer Konstitution wahrgenommen. Wenn Hirschfeld, Port u. a. betonen, daß die aplastische Anämie, im strengsten Sinne genommen, hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen auftritt, so dürfte diese Altersverteilung am ehesten mit einer „Abiotrophie“ der blutbildenden Organe nach Gower zu erklären sein.

Da die aplastische Anämie relativ selten und erst in den letzten Jahrzehnten als besondere Krankheit erkannt wurde, so ist es leicht verständlich, daß man über die konstitutionelle Grundlage noch keine eingehenden Beobachtungen über familiäres Auftreten machen konnte, wie die Hinweise genealogischer Art ebenfalls ziemlich spärlich sind.

Ohne ungewöhnliche Inanspruchnahme des blutbildenden Apparates scheint bei schwächlichen und von Geburt an minderwertigen Kindern die Markfunktion zu erlahmen bis sie schließlich erlischt.

Die Übertragung eng begrenzter hämatologischer Krankheitsbegriffe vom Erwachsenen auf das Kindesalter bereitet besondere Schwierigkeiten, da die Reaktionsweise beim letzteren, durch alterskonstitutionelle Momente bedingt, eine in viel weiteren Grenzen

liegende ist, als beim Erwachsenen. So sind besonders die relativ seltenen im frühen Kindes- und Schulalter auftretenden Krankheitsbilder, die in den letzten Jahren von Opitz, Grosser, Schirlitz u. a. beschrieben worden sind, schwer einzureihen, und viele Autoren regen eine Materialsammlung durch viele Stellen an, — da der Einzelne selten Gelegenheit hat zu einschlägigen Beobachtungen — um bessere Erkenntnis dieser Zustände zu erlangen und eine Gliederung zu ermöglichen, während die Aetiologie der im Säuglingsalter auftretenden Blutkrankheiten, die bei geringen Schäden schon innerhalb einer großen Variationsbreite liegende Ausschläge zeitigen, doch meist einigermaßen durchsichtig ist.

Bei allen Krankheitsbildern läßt sich ein einheitliches Gesamtgepräge nicht verleugnen. Das Wesentliche kann weder in einer Vernichtung des Markes, noch in einer irreparablen schrankenlosen Wucherung gesucht werden.

Nach Ullrich's Anschauung kann der unmittelbare Angriffspunkt der Schädlichkeit nicht ausschließlich am peripheren Blute, noch am blutbereitenden Parenchym zu suchen sein, da sich z. B. Remissionen nicht durch radikale Entfernung oder Beeinflussung der Krankheitsursache erklären lassen und sich doch große Schwankungen im Laufe der Krankheitsbilder trotz fortdauernder Schädlichkeitseinwirkung einstellen. Die Vielseitigkeit der Reaktionen läßt sich wohl so erklären, daß ein Eingriff in subtile, übergeordnete Stellen stattfindet, die für eine konstante Blutzusammensetzung verantwortlich gemacht werden müssen.

Die Reize, die die Produktion der Blutelemente unter normalen und pathologischen Verhältnissen bedingen, werden wahrscheinlich dem Blutbildungssystem auf humoralem Wege zugeleitet, und es ist anzunehmen, daß die Reizträger hormonartige Stoffe darstellen, die dem endokrinen Drüsenapparate entstammen. So sind innersekretorische Einflüsse von vielen Autoren schon zum besseren Verständnis der Pathogenese von Krankheitsbildern, z. B. der Leukämie (Naegeli), der Agranulocytose (Friedemann, Hartwich u. a.) herangezogen worden.

Es ist anzunehmen, daß das retikulo-endotheliale System für die vermutete Regulation im Blutsystem eine ausschlaggebende Rolle spielt.

Die Beziehungen zwischen diesem, dem Keimboden des Blutes, und dem blutbereitenden Parenchym, sind in den letzten Jahren näher erforscht worden, und so ist von Aschoff, auch Metschnikoff, das retikulo-endotheliale System als Blutabbausystem dem differenzierten Parenchym als Blutbildungssystem direkt gegenübergestellt worden. Die Beziehungen zwischen retikulo-

endothelialem System und innerer Sekretion scheinen sehr verwandte zu sein.

Es ist jedenfalls verfrüht, den Mechanismus des vom retikulo-endothelialen System ausgehenden Einflusses auf die Blutregulation schon heute näher ergründen zu wollen. Dieses im Körper weitverbreitete mesenchymale Zellsystem läßt sich nicht als Einheit mit streng festzulegenden Funktionen ansprechen. Jedenfalls müssen verschiedenen Zellarten differente und vielseitige Fähigkeiten zugesprochen werden. Es scheint an der Regulation vieler wichtiger Lebensvorgänge und besonders an der Infektionsabwehr beteiligt zu sein.

Sauerbruch z. B. nimmt die Anlage und Lebenskraft der mesenchymalen Zellen auf Grund von Experimenten direkt als Grundlage körperlicher Konstitution und Disposition an. So sieht Naegeli das Wesen aller Leukämien in einer irreparablen Korrelationsstörung, die er dem retikulo-endothelialen System, dem endokrinen Drüsenapparat oder evtl. auch beiden zuschreiben möchte.

Indem man den Ausgangspunkt vieler einheitlicher Krankheitsbilder nicht oder nicht ausschließlich im Blutsystem selbst sieht, werden diese viel besser verständlich.

Es ist zu verstehen, daß das im Körper weitverbreitete mesenchymale Zellsystem, das mit allerhand Funktionen betraut ist, je nach dem Intensitätsgrade von Reizen, sowie ihrer regionalen und dimensionalen Einwirkung, eine außerordentliche Zahl der verschiedenartigsten Folgen auf gleichartige Schadensursachen zurückführen läßt. Damit soll nicht gesagt sein, daß die Aetiologie für viele Blutkrankheiten mit unklarer Genese einheitlich sein müßte, doch ist es unzweckmäßig, für jedes Symptomenbild eine streng spezifische Ursache zu vermuten, da doch oft der verschiedenartigsten Symptomenkonstellation die gleiche Ursache zukommt.

Daß verwandtschaftliche Beziehungen gegeben sind, die von der aplastisch-konstitutionellen Anämie über Blutkrankheiten mit Vermehrung bezw. Verminderung einzelner Blutelemente, so der Leukämie und Polycythämie reichen, dürfte dadurch wahrscheinlich sein, daß Übergänge bei ein und demselben Individuum in die vorher angeführten Blutkrankheiten vorkommen.

Im Blutsystem werden jeweils pathologische Zustandsänderungen von der potentiellen Leistungskraft des Parenchyms einerseits und von der Reizgröße exogener Faktoren auf der anderen Seite abhängen. Zu einer Erhöhung der Funktion in normaler Richtung wird es nach dem biologischen Grundgesetz von Arneth kommen, wenn der Quotient Leistungsstärke zur Reizgröße größer als 1, zu einer Beeinträchtigung, wenn der Quotient kleiner als 1

wird. In diesem letzteren Fall wird bei mäßigem Überwiegen der Reizgröße nur eine reversible Behinderung resultieren, während bei weiterer Verschiebung des Verhältnisses zuungunsten der Leistungsstärke eine irreparable Schädigung zustande kommen wird.

Die Reizwirkung wird also im allgemeinen nicht von der absoluten Größe dieser beiden Faktoren abhängen, sondern von ihrem Verhältnis. Die verschiedenen Ergebnisse „Reizung", „Hemmung" und „Vernichtung" des Parenchyms können als gesetzmäßige, innerhalb der physiologischen Variationsbreite der Leistungsstärke liegende Reaktionsformen aufgefaßt werden.

Andererseits wird man von einer ungesetzmäßigen, konstitutionell-pathologischen Art der Reizbeantwortung sprechen, wenn sehr schwache oder klinisch feststellbare Reizgrößen genügen, um ein Versagen und spontanes Erlöschen der Parenchymtätigkeit zu erzeugen und sehr starke Reizgrößen nicht mehr zur Funktionshemmung, sondern zur „Reizwucherung" führen. In diesem letzten Fall, in dem eine übermäßige Leistung eines Organsystems vorliegt, wird der Gesamtorganismus genau so gefährdet sein, wie bei einem vorzeitigen Versagen.

Es bestehen keine festen Grenzen zwischen „physiologischen" und „konstitutionell pathologischen" Reaktionsweisen; vielmehr sind Grenzüberschreitungen sogar innerhalb des Individuums mit seiner gegebenen Variationsbreite vorstellbar. Es mag eines kaum erkennbaren äußeren krankmachenden Reizes bedürfen, wenn eine extreme Abweichung der Erbkonstitution nach beiden Seiten hin von der physiologischen Variationsbreite vorliegt, damit einmal ein „spontanes Erlöschen", ein ander Mal eine „spontane Wucherung" resultiert.

So wird die konstitutionell-aplastische Anämie als extreme Leistungsschwäche aufzufassen sein, die schließlich ein „spontanes Erlöschen" der Marktätigkeit zeitigt.

Die meisten Autoren stehen heute auf dem Standpunkt, daß uns in der aplastischen Anämie eine ganz bestimmte Blutkrankheit entgegentritt, die ihre ganz bestimmten Krankheitszeichen hat und die daher auch von anderen abgetrennt werden muß. Die genauere Überlegung ergibt vor allem ein Zeichen, das unbedingt verlangt werden muß, wenn ein Fall dieser Rubrik von Anämien zuzurechnen ist: Durch die bisherige Therapie gelingt es nicht, dem fortschreitenden Verfall des Patienten Einhalt zu tun. Jeder Kranke kommt ad exitum. So wird die Prognose der aplastischen Anämie als sehr ungünstig angesehen; sie soll ohne Stillstand, ohne Remissionen unaufhaltsam zum Tode führen (K l e i n s c h m i d t, O p i t z).

Kommen Heilungen oder langdauernde Remissionen besonders nach Bluttransfusionen vor, so kann man an der Diagnose berechtigt zweifeln, denn der Name aplastische, oder besser aregeneratorische Anämie besagt, daß das Krankheitsbild irreparabel ist.

Doch Birk berichtet über einen interessanten Fall von einem einjährigen Kinde mit einer ätiologisch völlig unklaren Anämie von unter einer Million roter Blutkörperchen ohne Regenerationserscheinungen und 16 % Hämoglobin, das er im Laufe von 9 Monaten durch zahlreiche Bluttransfusionen von insgesamt 3 100 ccm Blut wieder zu genügender selbständiger Blutneubildung anregen konnte.

Ebenso beschreibt Ullrich einen Fall von einem zweijährigen Kinde, dessen hochgradige Anämie und Leukopenie klinisch nicht anders als aplastisch aufgefaßt werden konnte, das durch ausgiebige Transfusionen zweimal in lebensbedrohlichem Zustande zu mehrwöchiger Remission geführt wurde, das dann aber doch nach einigen Monaten starb. In welchem Umfange die übrigen therapeutischen Maßnahmen beim letzteren Fall — wie Eisen, Nateina, Lebertherapie und Röntgenstrahlen — zur Erzeugung der Remissionen mitgeholfen haben, läßt sich nicht entscheiden, doch dürfte ihnen nur eine unterstützende Wirkung zugeschrieben werden.

Es wäre nun zu fragen, ob man mit Eintritt solcher Heilungsbestrebungen rückblickend zur Revision der Diagnose aplastische Anämie schreiten müßte, da ja ein Wiederaufleben der Markfunktion mit dieser Bezeichnung unvereinbar bliebe.

Von Brugsch ist die Ansicht ausgesprochen worden, daß eine aplastische Anämie nur anatomisch zu diagnostizieren sei; trotzdem diese Forderung logisch berechtigt ist, ist damit für den Kliniker nichts gewonnen. Wenn die Definition der aplastischen Anämie eine absolute Irreparabilität des Markschadens kathegorisch voraussetzt, ist sie als klinischer Krankheitsbegriff nicht zu verwerten. Zeigen uns doch die Beobachtungen von Birk und Ullrich, daß man nicht berechtigt ist, therapeutische Maßnahmen als aussichtslos zu unterlassen.

Allerdings war dabei aus dem klinischen Befund zu erschließen, daß noch teilweise die Markfunktion erhalten war, da bei dem Fall von Ullrich eine normale Plättchenzahl vorhanden war und bei Birk's Fall die fehlende Regeneration hauptsächlich auf das rote Blutbild beschränkt war.

Von mehreren Seiten ist schon darauf hingewiesen worden, daß eine gleichzeitige Erlahmung des gesamten hämatopoetischen Systems nicht immer zu erwarten ist, und Kleinschmidt sagt, daß selbst der Anatom gewisse Konzessionen hinsichtlich der „Aplasie" machen muß.

Zur Vermeidung der aus der Namensgebung sich ergebenden Schwierigkeiten wird es besser sein, für den klinischen Sprachgebrauch die Bezeichnung aregeneratorische Anämie, die P a p p e n h e i m geprägt hat, vorzuziehen, ohne daß damit die Sonderstellung dieser Krankheit, die ihr nach Abtrennung der Aleukia hämorrhagica durch das starke Überwiegen erbkonstitutioneller Momente zukommt, aufgegeben werden soll.

Für die Diagnose wäre aber neben einem aregeneratorischen Blutbild noch ein im ganzen chronischer Verlauf und ein im wesentlichen negativ charakterisierter Allgemeinbefund zu fordern.

Der Nachweis irgendeiner erheblichen äußeren Schadensursache oder ein akuter Beginn, durch den eine verborgen bleibende Noxe zum Vorschein kommen könnte, würde gegen die Diagnose sprechen, während andererseits thrombopenisch bedingte Blutungen und akute Erscheinungen, die man mit Sicherheit irgendwelchen Sekundärinfektionen zuschreiben könnte, mit ihr vereinbar blieben.

Aus der Besprechung des vorliegenden Schrifttums ergibt sich, daß zwar die Erscheinungsformen des Krankheitsbildes der aplastischen Anämie scharf umrissen sind, daß aber über die Aetiologie und Pathogenese die Meinungen auseinandergehen.

Im Säuglingsalter ist eine aregeneratorische Anämie nur selten beobachtet worden. Aus diesem Grunde ist die Veröffentlichung eines jeden in dieses Krankheitsgebiet einzureihenden Falles berechtigt.

Ein derartiger Fall von aregeneratorischer Anämie im Säuglingsalter wurde in der Düsseldorfer akademischen Kinderklinik 7 Monate lang beobachtet. Er soll in folgendem beschrieben werden.

A n a m n e s e.

K. W. am 24. 4. 31 geboren, wurde am 24. 7. 31 wegen starker Blutarmut in die Klinik aufgenommen.

Die Vorgeschichte, die von der Mutter des Kindes erhoben wurde, ergibt, daß das Kind rechtzeitig geboren wurde als zweites Kind unter 2 Geschwistern. Nach 14 Tagen soll es 3820 g gewogen haben, während das Geburtsgewicht nicht bekannt ist. Jedenfalls soll es ein kräftiges, gut entwickeltes Kind gewesen sein.

Das Kind bekam 2 Monate lang nur die Brust, dann 5 mal täglich, nebst 10 Teelöffel Milch/Wasser 1 : 1, leicht mit Rübenzucker gesüßt. Seit Mitte Juli 4 mal Brust, 3 mal Nestles Kindermehl 3 Teelöffel auf 150 Wasser, da Grießbrei vom Kinde nicht genommen wurde. Seit Verabreichung der Mehlnahrung soll das Kind vorangegangen sein, während es sich erst nicht gut entwickelte.

Der Vater hat seit 1916 eine geschlossene Lungentuberkulose und ist sonst gesund. Die heute sehr gesund aussehende Mutter will als 17 jähriges Mädchen an „Blutarmut“ gelitten haben.

Schon im 2. Monat stellte der Arzt „Blutarmut“ bei dem Kinde fest.

Status bei der Aufnahme.

Auffallend fahl-blasses Kind von normaler Größe, in ausreichendem Ernährungszustand mit genügend entwickeltem Fettpolster, gutem Turgor, keine Exantheme. Die Muskulatur ist mittelkräftig und von normalem Tonus.

Das Skelettsystem ist grazil, keine Rachitis vorhanden, Fontanelle 2 : 2 cm.

Brustorgane: Lungen o. B. Herz in normalen Grenzen, Töne rein, Aktion regelmäßig.

Bauchorgane: Bauchdecken nicht gespannt, Leber und Milz nicht zu fühlen.

Genitale äußerlich o. B.

Die Mundhöhlenschleimhaut ist blaß, keine Angina, kein Soor. Lymphknoten nirgends vergrößert.

Nervensystem: Normale Reflexe vorhanden, kein Facialis- kein Peroneusphänomen. Sinnesorgane o. B.

Wassermann-Reaktion negativ. Koch Tuberkulin 1 : 1000 negativ. (Mantoux).

Blutbild bei der Aufnahme.

Blutbild: 26 % Hb.; 1,06 Erythrocyten, 10,400 Leukocyten.
Blutungszeit: 3 Min.
Gerinnungszeit: 3 Min.
Thrombocyten: 150 000.

Blutbefund.

Tabelle Ia.

Datum	Hb.	Rote	Weiße	Bas.	Eos.	Myel.	Meta-Myel.	Stab.	Segm.	Kl. Ly.	Gr. Ly.	Mono.	Plasmaz.	Reizf.	Bemerkungen
26. 7. 31	26	1,06	10 400	1	1			8	16	74	3				Thrombocyten: 150 000
30. 7.	56	2,85	10 400												
10. 8.	32	1,95	10 600		8			2	13	59	9	8	3	3	
18. 8.	45	3,20	22 000		2	1	3	4	25	52	6	2	5		Thrombocyten: 120 000
21. 8.	52	3,85													
24. 8.	66	3,85	13 500												
27. 8.	69	3,52	8 400		5		2	5	21	53	5	3		zus. 6	
2. 9.	70	3,56		1	2			13	19	52	7	4		2	
8. 9.	84	3,26	11 200		2		½	1	12	71	9	1		4	
17. 9.	62	4,22	14 000												Thrombocyten: 130 000
25. 9.	56	3,22	16 000		1			1	12	72	10	2	1		
3. 10.	54	3,42	15 300												
15. 10.	38	2,80	12 000												
19. 10.	35	2,30	11 000		2	2	5		14	76	1		1		
24. 10.	30	3,20	12 000	3	4	9		1	19	57	6				
27. 10.	30	1,90													
28. 10.	30	2,00	13 100												

Tabelle Ib.

Datum	Hb.	Rote	Weiße	Datum	Hb.	Rote	Weiße
30. 10. 31	30	1,8	—	18. 12. 31	37	—	—
2. 11.	36	1,70	—	21. 12.	37	2,6	—
3. 11.	44	2,00	—	22. 12.	34	—	—
6. 11.	40	2,50	8500	24. 12.	30	—	—
10. 11.	36	2,17	—	28. 12.	30	2,32	—
11. 11.	38	2,10	—	29. 12.	30	2,5	—
14. 11.	37	2,10	—	9. 1. 32	16	1,7	—
17. 11.	42	2,30	—	11. 1.	20	1,8	—
20. 11.	44	3,20	—	13. 1.	20	1,8	—
23. 11.	43	3,10	—	19. 1.	16	—	—
27. 11.	48	3,50	—	20. 1.	16	1,9	—
28. 11.	51	3,5	—	28. 1.	17	1,7	—
3. 12.	55	—	—	30. 1.	17	1,5	—
5. 12.	51	4,1	—	5. 2.	17	1,55	—
9. 12.	52	3,6	—	18. 2.	17	1,55	—
12. 12.	57	3,8	—	19. 2.	16	1,40	7500
15. 12.	37	—	—	26. 2.	11	1,43	9500

Eos. 1, Stab. 4, Segm. 15, Kl. Ly. 78, Gr. Ly. 2.

Verlauf.

1.) Blutbefunde*).

Die Blutbefunde sind übersichtlich in der Tabelle zusammengestellt.

2.) Klinisches Verhalten.

(Auszug aus der Krankengeschichte).

26. 7. Das Kind erhält 20 ccm Blut von der Mutter i. m.

29. 7. Das noch immer extrem blasse Kind ist an sich vergnügt, es erhält 60 ccm Blut von der Mutter intravenös. Normale Stühle. Neben 250 g Frauenmilch erhält das Kind 450 g Milch 1 : 1 mit 2 % Mondamin und 5 % Nährzuckerzusatz.

30. 7. Das Kind sieht etwas besser aus, der Hämoglobingehalt ist von 26 % auf 56 % gestiegen, die roten Blutkörperchen von 1,06 auf 2,85 Millionen.

31. 7. Das Kind erhält wieder 60 ccm Blut von der Mutter intravenös. Das Allgemeinbefinden hat sich in etwa gebessert.

6. 8. 20 ccm Blut intramuskulär. (Die intravenöse Zufuhr ist jetzt sehr schwierig). Es ist eine leichte Rötung des Rachenringes wahrzunehmen.

10. 8. Die Angina und das Fieber sind seit gestern wieder abgeklungen.

12. 8. Injektion von 50 ccm Blut in den Sinus. Das Kind sieht besser aus. Eine Röntgenaufnahme der Lungen ergibt keinen positiven Befund.

---

*) Die Blutbilder sind nicht noch einmal besonders aufgeführt; ferner sind die Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, sowie die therapeutischen Maßnahmen aus der Kurve zu ersehen.

Bei der Palpation ist die Milz nicht tastbar, keine Vergrößerung der Drüsen vorhanden.

18. 8. Gewichtszunahme. Das Kind macht einen munteren Eindruck. Abermals 50 ccm Blut in den Sinus.

21. 8. 50 ccm Blut in den Sinus. Ab heute 2 mal täglich eine Tablette ferrum reduct. 0,1.

27. 8. Das Kind sieht gut aus, ist munter, hat guten Appetit.

31. 8. Gehäufte, stinkende Stühle.

3. 9. Kind sieht wieder gut aus, hatte einige Male schlechte Stühle, kein Erbrechen.

8. 9. Die Blässe des Kindes ist nicht mehr so hochgradig. Heute Bluttransfusion von 50 ccm in den Sinus.

Nachdem das Kind seit dem 23. 8. auf II : I bis zum 1. 9. umgesetzt war, erhielt es vom 2. 9. bis 5. 9. Reisschleim + 5 % Nährzucker, um vom 6. 9. wieder I : I mit Reisschleim zu erhalten. 200 g Frauenmilch wurden dauernd beibehalten.

11. 9. Seit 2 Tagen täglich 2 mal 5 Tropfen Arsen-Eisentinktur. Eisentabletten abgesetzt.

14. 9. Heute erbrach das Kind einmal, es nimmt an Gewicht regelmäßig zu und sieht gut aus.

22.—28. 9. Stühle des öfteren schleimhaltig. Gewichtssturz.

28. 9. Gewichtszunahme. Stühle gut.

1. 10. Kind wird langsam auf I : I mit Reisschleim umgesetzt und erhält Frauenmilch-Brei nebst Grießbrei täglich.

14. 10. Lungen-Herzbefund o. B. Es ist bei dem Kinde ein rachitischer Rosenkranz festzustellen. — Fontanelle 3 : 3.

21. 10. Urinuntersuchung o. B. Arsen-Eisentinktur abgesetzt. Bis Ende Januar 6 mal täglich 0,1 ferr. red.

27. 10. Intraperitoneale Transfusion von 80 ccm Blut. — Kind ist danach sehr unruhig, erbricht nachts 2 mal. Erhöhte Temperatur.

28. 10. Dem Kinde geht's wieder besser, keine Temperatur, kein Erbrechen.

2. 11. Erneute Bluttransfusion und zwar 20 ccm in den Sinus, 60 ccm intraperitoneal. — Keinerlei Erscheinungen.

9. 11. Intraperitoneale Transfusion von 50 ccm wurde gut vertragen.

13. 11. Intraperitoneale Transfusion von 50 ccm Blut, danach 2 maliges Erbrechen, schlechter Puls, schlechtes Allgemeinbefinden.

17. 11. Allgemeinbefinden wieder gut.

19. 11. Transfusion von 70 ccm Blut in den Sinus; hiernach wird das Kind unruhig und erbricht eine Stunde später.

20. 11. Das Kind ist heute wieder sehr munter.

28. 11. 120 ccm Blut in den Sinus wurde gut vertragen.

3. 12. Transfusion von 60 ccm in den Sinus, keine Erscheinungen.

17. 12. Dauernd gute Gewichtszunahme. Heute erbrach das Kind einmal. Es will nicht essen und trinken. — Halsorgane o. B. Keine Temperatur.

22. 12. Die Prüfung auf Resistenz der roten Blutkörper ergibt normale Werte. Heymanns van den Berg: negativ.

2 mal täglich 0,5 ccm Hepatopson bis zum 1. Januar.

30. 12. Keine Nebenerscheinungen vonseiten der Hepatopsoninjektion. Vom 6. bis 16. 1. wieder täglich 2 ccm Hepatopson.

11. 1. 40 ccm Blut in den Sinus, 10 ccm intramuskulär. Durch die Transfusion wird ein leichter Choq ausgelöst, das Kind erbricht nachher.

18. 1. Transfusion von 70 ccm Blut in den Sinus, danach abends dreimaliges Erbrechen.

20. 1. Das Befinden des Kindes hat sich in letzter Zeit wesentlich verschlechtert, es ist weinerlich und verdrießlich gestimmt; das Gewicht nimmt ab.

28. 1. Wegen des schlechten Appetits wird kein Eisen mehr verabreicht.

30. 1. Gewichtszunahme, Allgemeinbefinden gebessert, das Kind isst wieder gut.

6. 2. Husten, leichte Bronchitis.

9. 2. Bronchitis hat sich gebessert.

13. 2. Kein Husten mehr.

19. 2. Trotz des schlechten Blutbefundes gutes Allgemeinbefinden und Gewichtszunahme.

27. 2. Das Kind wird heute auf Wunsch der Eltern mit relativem Wohlbefinden entlassen, mit einem Hämoglobin-Index von 11 % und 1,43 Millionen Erythrocyten.

Nach Angabe der Mutter ist das Kind dann am 30. April 1932 morgens unter Symptomen von Lufthunger gestorben, nachdem einige Stunden vorher das Kind schon keine Nahrung mehr aufnahm. Eine Sektion wurde nicht vorgenommen.

Aus den Blutbefunden, dem klinischen Verhalten und dem Verlauf dieses Falles geht hervor, daß es sich um eine aregeneratorische Anämie handelt, wenn man den einleitend umrissenen Begriff des Krankheitsbildes zugrunde legt.

Das wichtigste Symptom der Anämie hat nicht nur bei der Aufnahme bestanden, sondern muß auch schon längere Zeit vorher in Erscheinung getreten sein, da nach den Angaben der Mutter das Kind schon vom 2. Monat ab auffallend blaß war. Da aber im ersten Monat das Kind eine gut durchblutete Haut hatte, kann es sich also nicht um eine angeborene Anämie handeln.

Bei der Aufnahme bestand bereits eine hochgradige Anämie von 26 % Hämoglobin und 1,06 Millionen Erythrocyten.

Die Säuglingsanämien machen am Anfange fast alle den gleichen Eindruck, mögen sie durch alimentäre, infektiöse oder auch konstitutionelle Momente hervorgerufen werden. Erst im Laufe evtl. vieler Monate tritt eine Differenzierung, die uns das Krankheitsbild genauer erkennen läßt, ein. So gehen alimentäre Anämien (Czerny), die blutmorphologisch fast unter denselben Erscheinungen auftreten, bei geeigneter Therapie bald in Heilung über, wenn keine allzu große Minderwertigkeit besteht. Ebenso bieten uns die Frühgeborenen- und Zwillingsanämien fast das gleiche Bild in bezug auf den Blutbefund, während meist bei den syphilitisch bedingten Säuglingsanämien starke Regenerationserscheinungen im Vordergrund des Krankheitsbildes anzutreffen sind.

Eine Frühgeburten-Anämie kann deswegen ausgeschlossen werden, weil das Kind ausgetragen mit einem Gewicht von ca. 3 ½ kg zur Welt kam und weil die Erscheinungen erst im 2. Lebensmonat aufgetreten sind. Dieses frühzeitige Auftreten spricht auch gegen die

Diagnose „alimentäre Anämie", zumal es sich um ein Brustkind handelt.

Eine postinfektiöse Anämie kann auch nicht angenommen werden, da von irgendwelchen Infekten, vor allen Dingen solchen, die zu Anämien führen, nichts bekannt war. Ein Lues bestand nicht

Für eine sekundäre Anämie spricht nichts, da irgendwelche Blutungen vermißt wurden. Blutige Stühle (Melaena neonatorum) wurden nach Angabe der Mutter nicht beobachtet. Das Kind ist auch nicht medikamentös behandelt worden, sodaß eine Anämie durch künstlich zugeführte Toxine nicht in Frage kommt.

Die Abgrenzung unseres Krankheitsbildes ist eigentlich nur schwierig gegenüber der Variante der aleukämischen Phase einer akuten Leukämie, doch macht das Fehlen von Milz und Lymphdrüsenschwellungen sowie der Verlauf und der fehlende Übergang in eine Leukämie auch hier die Unterscheidung möglich.

Besonders wichtig für die Diagnose „aregeneratorische Anämie" war das Fehlen von irgendwelchen Regenerationsphasen des erythropoetischen Systems.

Selbst bei sorgsamem Durchsehen der Blutbilder wurden niemals Normablasten, ja nicht einmal Polychromasie beobachtet.

Wiederholt durchgeführte Vitalfärbungen zeigten niemals die Substantia granulo-filamentosa in den Erythrocyten (Reticulocythen).

Die Diagnose wird aber ganz besonders dadurch gestützt, daß trotz häufiger und intensiver Bluttransfusion ein Dauererfolg nicht zu erzielen war, daß ferner die Anämie jeder medikamentösen Therapie trotzte und daß das Kind schließlich an seiner Anämie zugrunde ging.

Die Kardinalsymptome unseres Krankheitsbildes, wie die extreme Blässe, die von einem gewissen fahlgelben Typ war, die enorme Herabsetzung des Hämoglobin-Indexes und der Erythrocytenwerte, die Dauer der Erkrankung, der im allgemeinen negativ charakterisierte Allgemeinbefund, das regenerationslose Blutbild zeigen uns, daß wir es mit einer aregeneratorischen Anämie zu tun haben, die auf einer isolierten Leistungsschwäche der blutbereitenden Organe auf erbkonstitutioneller Grundlage beruhen dürfte.

Die erste Bluttransfusion von 25 ccm wurde am Tage der Einlieferung gemacht, da der Zustand des Kindes lebensbedrohlich war. Hierbei wurde auch, wie bei späteren Transfusionen, das mütterliche Blut der gleichen Blutgruppe verwandt. Im ganzen wurden 19 Bluttransfusionen durchgeführt und eine Menge von insgesamt 1 150 ccm übertragen. (Zeitpunkt der Transfusionen und Blutmengen sind aus der Kurve zu ersehen).

August
September
Oktober
November
Dezember
Januar
Febr.

Nach anfänglich ansteigenden Hämoglobin- und Erythrocytenwerten sanken diese um die Mitte des August wieder ab, um dann während des ganzen Verlaufs des Krankheitsbildes Anfang September ihr Optimum zu erreichen in einer Höhe von 85 % Hämoglobin und über 4 Millionen Erythrocyten.

So wie mit den Bluttransfusionen Mitte September abgebrochen wurde, sanken beide Werte innerhalb 6 Wochen kontinuierlich ab und erreichten Ende Oktober eine Höhe von 30 % Hämoglobin und ca. 2 Millionen Erythrocyten.

Am weißen Blutbild waren keine charakteristischen Veränderungen wahrzunehmen. Immerhin erkennt man, daß auch die Bildung der granulierten Formen in Mitleidenschaft gezogen worden war. In gleichem Maße wie Hämoglobin und Erythrocyten absanken, gingen die Lymphocyten in die Höhe, was allerdings nicht mit einer absoluten Vermehrung dieser Elemente zusammenhing, sondern mit der Verminderung der Knochenmarksabkömmlinge.

Als Ende Oktober und über den ganzen November hin nochmals mit einer Serie von Bluttransfusionen begonnen wurde, war der Effekt annähernd nicht so gut wie beim ersten Mal. Das Hämoglobin erreichte nur noch eine Höhe von ca. 50 % und die Erythrocyten von 3 ½ Millionen, womit wir mit vielen Autoren (u. a. Birk) bestätigen können, daß Erythrocyten- und Hämoglobinwerte meist nicht parallel gehen. Trotzdem nun während der nächsten Monate nochmals einige Transfusionen vorgenommen wurden, sank doch der Hämoglobin- und Erythrocytenwert von Mitte Dezember konstant ab. Fortlaufende Beobachtung ließ nicht das Geringste von einer Regenerationskraft des Blutbildungssystems erkennen.

Vital granulierte Erythrocyten nebst polychromatischen Zellen sind von uns nie beobachtet worden, obwohl es nicht selten vorkommt, daß z. B. gerade in der letzten Phase des Krankheitsbildes Normoblasten in nicht unerheblicher Anzahl ausgeschwemmt werden (Türk u. a.). Wohl war gelegentlich eine schwache Anisozytose nebst schlechter Färbbarkeit der roten Blutkörperchen vorhanden.

Von dem Gedanken ausgehend, durch dauernde Transfusionen das Blutbildungssystem so zu entlasten, daß es sich schließlich erholen müsse, wurde diese Therapie eingeschlagen, da eine ursächliche Behandlung nicht möglich ist. Unter der Voraussetzung, durch evtl. monatelang durchgeführte Blutübertragungen den Allgemeinzustand günstig zu beeinflussen, wäre es doch denkbar, die Schwäche des blutbildenden Systems zu bekämpfen, wie es anscheinend im Falle von Birk möglich gewesen ist. Auch sprechen die klinischen wie anatomischen Befunde, die bei aregeneratorischen Anämien erhoben wurden dafür. So schreibt z. B. Naegeli, daß man oft im Rippen-

mark bei diesem Krankheitsbild noch reichlich Megaloblasten fände. Diese Blutbildung in den kurzen Knochen sollte nicht unterschätzt werden, geschieht es doch nicht selten, daß langdauernde Leukocytosen von diesen Markpartien unterhalten werden.

Allerdings können bei ganz schweren aregeneratorischen Anämien auch die Zellen sich im Rippenmark vermindern, sodaß man bei Ausquetschung reichlich Fett erhält (E n g e l).

Wenn wirklich das gesamte Knochenmark mit einem Male und an allen Stellen funktionsuntüchtig würde, so wäre der Verlauf der Erkrankung ein viel stürmischer als er meist in Wirklichkeit ist.

Die Lebensdauer der Erythrocyten beträgt etwa 4 Wochen. Würden sie nun garnicht mehr neugebildet, so würde der Patient innerhalb dieser Zeit ad exitum kommen. Dieses trifft aber bei der aregeneratorischen Anämie erfahrungsgemäß nicht zu. Die Krankheit dauert vielmehr meist länger und zwar deswegen, weil immer noch eine schwache, wenn auch vollkommen unzureichende Blutneubildung weiter stattfindet.

Überschaut man die von früheren Beobachtern gesammelten klinischen und anatomischen Tatsachen, so kommt man zu der Überzeugung, daß die das Krankheitsbild der aregeneratorischen Anämie auszeichnenden Eigenschaften, vor allem das Fehlen der reaktiven Blutneubildung, nicht dazu verleiten dürfen, nun etwa zu glauben, daß überhaupt keine Blutneubildung mehr im Körper stattfindet.

Nach O p i t z dürfte bei der Transfusion nicht nur die beigebrachte Blutmenge als solche wirken, sondern auch die im Blute des gesunden Spenders kreisenden Sekrete der Drüsen mit innerer Sekretion, die aber wahrscheinlich rasch abgebaut und verbraucht werden, und darum dürfte auch die Dauerwirkung ausbleiben.

Wäre so die Transfusion nicht nur als Substitutionstherapie aufzufassen, sondern die Wirkung auf hormonartige Stoffe zurückzuführen, so müßten kleine, aber ständig wiederholte Blutübertragungen besser als große Bluttransfusionen wirken.

In praktisch-therapeutischer Hinsicht ergibt sich die Folgerung, daß wir in der Bluttransfusion eine Therapie besitzen, die evtl. imstande ist, auch bei derart schweren Erkrankungen des Blutbildungssystems gute Dienste zu leisten, vorausgesetzt, daß sie im gegebenen Falle monatelang durchgeführt wird.

Es ist jedenfalls unberechtigt, sie als aussichtslos zu unterlassen, auch bei den Fällen, bei denen sie vorerst monatelang erfolglos scheint, da ja klinisch oft der Grad der Leistungsinsuffizienz des blutbereitenden Parenchyms nicht sicher zu konstatieren ist. Andererseits geht aus unserem Falle hervor, daß nach einer anfänglich

erstaunlichen Besserung trotz fortgesetzter Therapie ein Dauererfolg nicht immer erwartet werden kann.

Vergleicht man unseren Fall mit dem von B i r k, so zeigt sich, daß beim Falle B i r k, bei dem die Anämie völlig ungeklärter Aetiologie war, da weder konstitutionelle, alimentäre, noch infektiöse Ursachen vorlagen, die Bluttransfusionen in den ersten Monaten durchaus nicht ansprachen. — während bei unserem Falle gleich ein Ansteigen der Blutwerte zu verzeichnen war — und erst später, trotzdem man die Prognose deshalb sehr ungünstig stellte, unter fortgesetzten Transfusionen und Medikation von Arsen-Eisenstößen der Erfolg sich zeigte.

Z u s a m m e n f a s s u n g.

Es wird ein Fall von aregeneratorischer Anämie bei einem 3 Monate alten Säugling beschrieben, der 7 Monate lang beobachtet wurde.

Es wurden 19 Bluttransfusionen (mit einer Gesamtmenge von 1 150 ccm Blut) durchgeführt. Ein Dauererfolg wurde jedoch nicht erzielt.

Zur Frage der Aetiologie, Pathogenese und Therapie wurde eingehend Stellung genommen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. E c k s t e i n für die liebenswürdige Überlassung vorliegender Arbeit und Herrn Oberarzt Dr. P a f f r a t h für die Anregung, Durchsicht und Korrektur meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Abraham: Aplastisch-aregeneratorische Anämie im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk., Bd. 90, S. 161, 1930.

Aschoff-Schittenhelm: Das retikulo-endotheliale System (In Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe). Verl. Springer, Berlin, Bd. 2, S. 473.

Baar u. Stransky: Hämatologie des Kindesalters, 1928.

Babonneix et Tixier: Un cas d'anémie pernicieuse a type aplastique. La Clin. infant. 1913, Bd. VI, S. 296.

Baisch: Aleukie nach Polyarthritis. Ztschr. f. Kdhlk., Bd. 45, 1928, S. 514.

Benecke: Über schwere Anämie mit hämorrhagischer Diathese bei Jugendlichen (Knochenmarksatrophie, Amyelie). Therapie d. Gegenwart, *58* (1917), 14.

Birk: Über die Heilung einer aplastischen Anämie. Münch. Med. Wchschr., Bd. 77, Nr. 14, 1930, S. 575.

Ehrlich: Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über aregenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charité-Annalen 1886.

Engel: Über einen Fall von perniciöser Anämie mit gelbem Knochenmark in den Epiphysen. Ztschr. f. kl. Med. 1900, Bd. 40.

Frank: Aleukia hämorrhagica. Berlin, klin. Wchschr. 1915, Nr. 37, S. 961 und Nr. 41, S. 1062.

Grosser: Beitrag zur Pathogenese der „akuten Leukämien". Ztschr. f. Kdhlk. *51*, 1931, S. 294.

Heubner: Knochenmark und aplastische Anämie im frühen Kindesalter. Folia haemat. 19, 1915.

Hirschfeld: Aplastische Anämie, Enzyklop. d. klin. Med., 1920.

— Aplastische Anämie. Fol. hämat. 12, 1911.

— Symptomatische Anämien. Enzyklop. d. klin. Med., Bd. 1, 1925: „Die Krankheiten des Blutes".

— Über schwere Anämien ohne Regeneration des Knochenmarks. Berl. klin. Wchschr. 1906, Nr. 18.

Hoenig: Beitrag zur Kenntnis der aplastischen Anämie im Kindesalter. Ztschr. f. Kdhlk., Bd. 53, 1932, S. 580.

Kaznelson: Zur Frage der akuten Aleukie. Ztschr. f. klin. Med. 83, 1916, S. 18.

Kleinschmidt: Aplastisch (aregeneratorische) hämolytische Anämie im Kindesalter. Jahrb. f. Kdheilk. *81*, 1915, S. 1.

Koehler: Aleukie und Agranulocytose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. *155*, S. 155 (1927).

Muir: Aplastic anemia. Brit. med. Journ. 29. 9. 1900.

Naegeli: Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. Berlin 1931, J. Springer.

Opitz: Fol. hämat. (Lpz.) *38*, 137 (1929).

Pappenheim: Diskussion zu Referaten Hirschfelds (10. unter 2).

Post: Neuere Forschungen und therapeutische Bestrebungen auf d. Gebiete d. Blutkrankh. Beihefte z. Med. Klinik 1914, Heft 2.

Schirlitz: Subakute, rezidivierende lymphatische Leukämie mit aleukämischer Phase. Arch. f. Kdheilk. *90* (1930), S. 51.

Schittenhelm: Die Krankheiten des Blutes und d. blutbildenden Organe. Berlin, Jul. Springer, 1925.

Stransky: Beiträge zur klinischen Hämatologie im Säuglingsalter. I. Zeitschr. f. Kdheilk., Bd. 35, 1923, S. 135. II. Monatsschr. f. Kdheilk., Bd. 29, 1925, S. 654. III. Über aregenerative Anämien im frühen Kindesalter. Bd. 39, 1925, S. 553.

Türk: Klinische Hämatologie. Hämolytisch-aplastische Anämie. Verlag Breumelburg, Wien-Berlin 1912.

Ullrich: Zur Systematik aregeneratorischer und hyperplastischer Reaktionen des Blutsystems. Ztschr. f. Kdheilk., Bd. 53, 1932, S. 487.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Karl Haurand, am 17. April 1908 als Sohn des Bäckermeisters Hans Haurand und seiner Ehefrau Maria Haurand, geb. Rodenstein, zu Essen. Ich besuchte hier die Volksschule, trat dann 1918 in die Humboldt-Oberrealschule zu Essen ein, an der ich 1927 die Reifeprüfung ablegte.

Meine vorklinischen Studien machte ich in Bonn, Rostock und Berlin, wo ich im Frühjahr 1930 mein Physikum ablegte.

In den klinischen Semestern studierte ich in Wien, München und Düsseldorf und bestand im Dezember 1932 an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf mein Staatsexamen.

Seit März 1933 bin ich in den städtischen Krankenanstalten zu Remscheid als Medizinalpraktikant tätig.